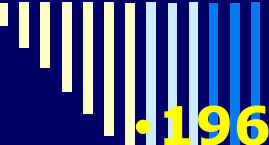


BENZODİAZEPİNLER

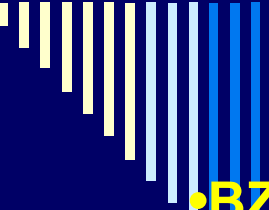
Prof. Dr. Alaattin Duran



• **1960'ların sonlarına kadar sıkıntı ve uykusuzluk için barbitüratlar kullanılıyordu. Bu ilaçlar bağımlılığa sebep olmaları, bırakıldığında ciddi kesilme belirtileri ortaya çıkarmaları ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkinliklerinin sınırlı olması nedeniyle yerlerini benzodiazepinlere kaptırmışlardır.**

• **1959'da klordiazepoksidin bulunması ve benzer bir farmakolojik profile sahip birçok ilacın gelişmesi ile bu ilaçlar anksiyete bozuklukları, uykusuzluk, adale spazmı, alkol kesilmesi, epilepsinin tedavisi için ve postoperatif tedavide yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmışlardır.**

• **Bu ilaçların, daha az yan etkiye sahip oldukları, aşırı dozlarda nisbeten emin oldukları ve barbitüratlara göre daha az bağımlılık oluşturdukları gösterilmiştir.**



• **BZD'lerin bağımlılık ve olası kötüye kullanımı yüzünden dolayı anksiyete tedavisi için bu ilaçların yazılma sayısında düşme olmuştur.**

• **Ülkemizde yeşil reçete ile verilmeleri de bu ilaçlara rağbeti azaltmıştır.**

• **Bütün bu ilaçların farmakolojik özellikleri benzerdir ve ilaçların anksiyete veya uykusuzluk için daha spesifik olduklarını gösteren pek az objektif bulgu vardır.**

• **Geceleyin verilen bir anksiyolitik benzodiazepin etkili bir hipnotik olabilirken, sabahleyin verilen düşük bir hipnotik BZD dozu etkili bir anksiyolitik olabilmektedir.**


-
- Kimyası:** Tüm BZD'lerin temel yapısı 2-aminobenzodiazepin-4-oksidadları içerir. R1 pozisyonunda yapıya ait değişiklikler potensi artırmaktadır.
 - Emilim ve Dağılım:** BZD'ler gastrointestinal yoldan hızlı şekilde emilir ve kanda pik düzeylerine 30 dakika ila birkaç saat içinde ulaşırlar.
 - Klorazepat (Tranxilene),** midede aktif metabolitine metabolize edilir ve sonra emilir.
 - BZD'lerin İM verilmesi hatalı absorpsiyona sebep olabilmektedir.** Sadece lorazepam ve midazolam, İM enjeksiyondan sonra güvenilir şekilde emilmektedir.
 - BZD'lerin çoğu proteine oldukça bağlanırlar.**
 - Yüksek yağ çözünürlüğü olan diazepam gibi BZD'ler hem hızlı şekilde emilir hem de hızla beyine geçerler. Aksine lorazepam gibi daha düşük yağ çözünürlüğü olanlar daha az hızlı emilir ve böylece daha yavaş etki başlangıcına sahiptir. Yağda çözünürlük ne kadar yüksekse kan-beyin bariyerini o kadar kolay aşarlar. Klinik etkileri de o kadar çabuk başlar.**
-

• **Metabolizma:** Hemen hemen tüm BZD'ler esas olarak karaciğerde metabolize edilirler. Bazıları metabolize edilmeden atılır. Çoğu ise multipl biyotransformasyonlara maruz kalır ve aktif metabolitleri oluştururlar.

• **Çoğu** oksidasyonla biyotransforme edilir (faz 1 metabolizması). Diazepam, klordiazepoksid ve klorazepat bu gruptandır ve herbiri multipl uzun eliminasyon yarı ömürleri olabilen aktif metabolitlere sahiptirler.

• **BZD'lerin** daha küçük bir kısmı glukuronidasyon ile (faz 2) biyotransformasyona uğrar. Lorazepam bu gruptandır ve aktif metabolite sahip değildir.

• **Bozulmuş** karaciğer fonksiyonu olan hastalar veya yaşlı hastalar, faz 2 ile metabolize edilenleri daha iyi tolere ederler. Bu, yaşlı hastalarda, özellikle sigara içenler ya da önemli karaciğer bozulması olanlarda çok önemlidir. Diazepam gibi bazı ilaçlar hem faz 1 hem de faz 2 süreçleri ile metabolize edilirler.

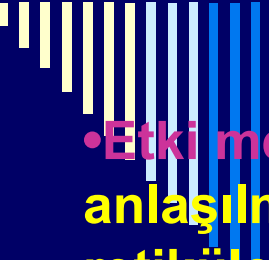


•**Etki Mekanizması:** BZD'lerin etkisi, GABA sistemi ile yakın şekilde bağlantılıdır. MSS spesifik BZD bağlama ilk olarak 1977'de bulunmuş ve daha sonra, sadece GABA'nın mevcudiyetinde bu yerlere benzodiazepin bağlama, GABA reseptörünün aktivitesini artırmaktadır.

•GABA mevcut olmadıkça BZD'ler, reseptör faaliyeti üzerine herhangi direkt etkiye sahip değildirler. GABA'nın esas etkisi, klorid iyonlarının içeri girmesine izin veren klorid iyonoforu açmaktır.

•BZD'ler, klorid kanalının açılmasının sıklığı ve sayısını artırır ve böylece de hücrel eksitabiliteyi azaltırlar.

•Bu, bazı MSS GABA (muhtemelen GABA-A) reseptörlerinde ortaya çıkmakta, fakat hepsinde ortaya çıkmamaktadır ve bu reseptörün BZ-GABA reseptörü olarak gösterilmesine yol açmıştır. Pikrotoksin, barbitüratlar, anestetik deriveleri, alkol ve penisillin gibi başka ajanlar da, bu reseptöre bağlanmaktadır.

- 
- **Etki mekanizması (devam):**Yapılan çalışmalarla değişik etkilerinin anlaşılması sağlanmış ve ataksinin; serebellumdaki, sedasyonun; retiküler formasyondaki, hatırlama etkilerinin; hipokampusdaki ve adale gevşetici özelliklerin; spinal korttaki GABA nöronları etkileri yolu ile ortaya çıktığı anlaşılmaktadır.
 - Bu reseptörler beynin her tarafına yerleşmişlerdir. Bazı tipleri bir bölgede, diğerleri ise farklı bölgelerde toplanmışlardır.
 - Bazı çelişkiler kalmasına rağmen BZD reseptörleri *tip 1* (BZ1) (triazolopridazinler için yüksek affiniteye sahiptirler) veya *tip 2* (BZ2) (triazolopridazinler için düşük affiniteye sahiptirler) olarak sınıflanmışlardır.
 - Tip 1 reseptörler, en yaygın reseptörlerdir ve serebellum ve korteksde bulunurlar.
 - Hipokampus, striatum ve spinal kortta tip 2 reseptörlerinin yüksek sayıları vardır.
 - Her iki grup korteksde yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

BENZODİAZEPİN İLAÇLAR

İLAÇ	ORTALAMA DOZ (mg)	EFEKTİF YARI ÖMÜR	AKTİF METABOLİT
Klordiazepoksit (LİBRİUM)	15-100	Uzun	Desmetilklordiazepoksit Demokzepam Desmetildiazepam
Diazepam (DİAZEM)	4-40	Uzun	Desmetildiazepam
Okzazepam (SEREPAX)	30-120	Kısa	Yok
Klorazepat (TRANXİLENE)	15-60	Uzun	Desmetildiazepam
Lorazepam (ATİVAN)	2-6	Kısa ile orta	Yok
Alprazolam (XANAX)	0.75-4.0 (anksiyete için) 1.5-10.0 (panik boz. için)	Kısa ile orta	Yok
Klonazepam (RİVOTRİL)	0.5-4.0	Orta ile uzun	Yok

BENZODİAZEPİNLERİN TEDAVİ ENDİKASYONLARI

- **insomnia:** En yaygın kullanımı insomnia içindir. Flurazepam sık kullanılan hipnotiklerden biridir ve pek az yan etkiye sahiptir.
- **Nöbetler:** BZD'ler, özellikle klonazepam (Rivotril), antikonvülsan özelliklere sahiptir ve bu endikasyon için kullanılmaktadır.
- **Alkol Kesilmesi:** Önce daha yüksek dozlarda (günde 40-60 mg) verilir ve giderek azaltılırlar.
- **Anksiyete Bozuklukları:** Major klinik uygulama alanıdır. Spesifik ve nisbeten kısa bir dönem için kullanılmalıdırlar. Agorafobili veya fobisiz panik bozukluk ve sosyal fobide alprazolam ve klonazepam etkilidir. Klonazepam, klomipramine cevap vermeyen bazı hastalar için etkili olabilir.
- **Başka Durumlar:** Adale gevşeticiler olarak (lorazepam), maninin tedavisinde tek başına ya da yardımcı tedavi olarak (klonazepam); acil odasında hem madde ile oluşmuş (amfetamin hariç) hem de psikotik ajitasyon için (İM lorazepam); katatoninin geçici çözümü için İM lorazepam ve bazı akatizi vakalarında kullanılabilirler.

BENZODİAZEPİNLERİN YAN ETKİLERİ

- **Merkez sinir sistemi:** Hemen hemen tüm BZD'ler önemli şekilde sedasyon yapmaktadırlar. Hastalar gündüz uykulu olabilirler. Ataksi, yaşlı kişiler için risk oluşturmaktadır.
- **BZD kullanımı sırasında ağır makine kullanma hakkında dikkatli olunmalıdır.**
- **BZD'lerin kognitif yan etkileri olmaktadır. Uzun süreli benzodiazepin tedavi, konsantrasyonu ve yeni materyalin hatırlanmasını engellemektedir.**
- **Bazı BZD'ler, özellikle daha yüksek dozlarda, (libido azalması veya ereksiyonu sürdürmemeye gibi) seksüel disfonksiyonla ilgili olmuştur. İV BZD'ler pulmoner depresyona veya hatta arreste yol açabilirler.**
- **Kötüye kullanıma yatkınlık:** Riskin düşük olduğu hakkındaki bilimsel bulguya rağmen, onların kullanımına karşı büyük bir ön yargı vardır. Birçok kişi bu ilaçların kötüye kullanım ile ilgili olduğuna inanmaktadır.

BENZODİAZEPİNLERİN YAN ETKİLERİ (devam)


- **Gebelik:** Gebelik sırasında BZD'lerin kullanımından dolayı olan komplikasyonlar açık değildir. Ancak bazı veriler damak anomalilerini telkin etmektedir.
- **Tedavinin kesilmesi:** Kesilme semptomları hastaların %30-90'ında ortaya çıkmaktadır. Hafif veya orta derecededir ve kolayca tolere edilir.
- **BZD'lerin nisbeten yüksek bir dozunun ani kesilmesi (nadiren) konvülsiyonlarla ilgili olmuştur.**
- **BZD'lerin uzun yarı ömürlü olanların aniden kesilebilmeleri tavsiye edilmez. Yavaş bir doz azaltılması kesilme sendromundan geniş şekilde kaçınılabileceğini göstermektedir.**
- **Rebound, BZD kullanımının azalması veya kesilmesinin ilk günleri içinde orijinal anksiyete sendromundakilere göre daha ciddi semptomlarının ortaya çıkışı anlamına gelir. Relapse, orijinal anksiyete sendromunun geriye dönüşünü ifade eder.**


TEDAVİNİN UZUNLUĐU

- BZD'lerle tedaviye cevap hızlıdır, 1-2 hafta içinde ortaya çıkar ve 4-6 haftada en üst düzeye ulaşır.
- Tedavi süresine yönelmiş çalışmalar yeterli olmamasına rağmen bu ilaçlar kısa süre kullanılmalıdır.
- Ancak anksiyete bozuklukları kısa süreli bozukluklar değildir. Örneğin genelleşmiş anksiyete bozukluğunda hastaların ilaçsız kalıp kalamadıklarını görmek için 6 hafta sonra ilacı azaltmak veya kesmeyi denemek tavsiye edilmektedir.
- Panik bozukluk hastalarında ilacı azaltmadan veya kesmeye teşebbüs etmeden önce 6-18 ay boyunca tedaviyi devam ettirmek gerekmektedir.



BUSPIRON

- 
- İlk olarak antipsikotik bir ilaç olarak geliştirilmiş, bu etkisinin oldukça zayıf olduğu anlaşılmıştır.
 - BZD'lerden bu yana bulunan ilk anksiyolitiklerdir.
 - Buspiron, klinik bileşiklerin azaspiron sınıfından biridir ve BZD'ler, barbituratlar ve başka sedatif-anksiyolitik bileşiklerden hem yapısal olarak hem de farmakolojik olarak farklılaşmaktadır.
 - Buspiron, antikonvülsan, adale gevşetici veya hipnotik etkiler göstermediğinden benzodiazepinlere benzemez .
 - Buspironun kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Fakat kompleks olduğu, muhtemelen birkaç beyin nörotransmitter sistemini içerdiği anlaşılmaktadır. Farmakolojik olarak buspiron, 5-HT_{1A} reseptörleri için yüksek affinite ve D₂ reseptörleri için orta derecede affinite göstermektedir.

- 
- **Buspiron oral verildikten sonra hızlı şekilde ve hemen tamamiyle emilir.**
 - **BZD'lere benzemeyerek buspironun, GABA-benzodiazepin-klorid reseptör kompleksi için hiçbir affinitesi yoktur.**
 - **Buspiron, 5-HT1A reseptöründe parsiyel bir agonist veya mikst agonist/antagonist olarak etki etmektedir.**
 - **Postsinaptik 5-HT1A reseptörlerinde buspironun agonistik aktivitesinin, onun antidepressan aktivitesi ile ilgili olabildiği de ileri sürülmüştür.**
 - **Buspiron ve I-PP (1-primidinilpiperazin), lokus seruleusda nöronal aktiviteyi artırmakta ve norepinefrin metabolizmasını hızlandırmaktadır.**

BUSPIRONUN ENDİKASYONLARI

- **Genelleşmiş anksiyete bozukluğu:** Genelleşmiş anksiyete bozukluğunun tedavisinde etkin olduğu saptanmıştır. Bu konuda pek az veri mevcuttur. Terapötik cevap genellikle 2 ila 3 haftada belirgin olmuştur. BZD'lere cevap daha hızlıdır. BZD'ler, anksiyetenin somatik semptomlarının tedavisinde hafifçe daha etkilidirler. Buspiron, BZD'lere göre kızgınlık ve hostilite semptomlarının tedavisinde daha etkili olabilir. Yaşlı hastalarda da benzer faydalar sağlar ve iyi tolere edilir.
- **Başka anksiyete bozuklukları:** Buspironun, panik bozukluk ve fobik bozukluklarda faydalı olmamış ve PTSB tedavisinde biraz etkili bulunmuştur. OKB'nin tedavisinde buspironun etkinliği hakkındaki veriler sınırlıdır ve çelişkilidir. Bazılarında faydalı olduğu görülmüştür. Buspiron, aynı zamanda OKB hastalarında klinik cevabı artırabilmektedir. Fayda sağlayan hastaların, kısmi cevabı olanlar olduğu görünmektedir.
- **Psikoz:** Büyük dozlarda verildiğinde geçici antipsikotik etki yapabilir. Olağan dozlarda antipsikotik aktivitesi yoktur.

SPESİFİK ORGANLAR VE SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLER

- Sinir Sistemi:** En sık yan etkiler MSS etkileridir. En yaygın etkiler baş dönmesi, uykululuk, baş ağrıları ve sersemliği kapsar. Bununla beraber akatizi, distoni, tremor, adale rijiditesi veya involanter hareketler gibi dopaminerjik sistemle ilgili semptomlar buspiron ile bazen ortaya çıkabilir.
- Gastrointestinal Semptomlar:** Bulantı, buspiron alan hastalarda bildirilmiştir.
- Dermatolojik Etkiler:** Döküntü veya kaşınma gibi dermatolojik etkiler, buspiron alan hastalarda bazen bildirilmiştir.
- Endokrin Sistem:** Buspiron, prolaktin sekresyonunun doza bağlı uyarılmasını meydana getirmektedir. Menstrüel düzensizlikler, galaktore ve tiroid anormaliteleri buspiron alan hastalarda bazen ortaya çıkmıştır.



BUSPİRON TEDAVİ KONTRENDİKASYONU

- **Buspirona aşırı duyarlılık reaksiyonu hikayesidir.**
- **Hepatik disfonksiyonlu ve bozulmuş renal fonksiyonlu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.**
- **Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'leri) ve buspironun kombine kullanımı hipertansif kriz potansiyelinden dolayı tavsiye edilmez.**
- **SSRI tedavisinin buspiron augmentation'u alan bir obsessif-kompulsif bozukluk hastasında nöbet bildirilmiştir.**
- **FDA, buspironu gebelik için B kategorisi (insanlarda hiçbir risk bulgusu yok) olarak ifade etmiştir.**

İlaç etkileşimleri

- **MAOI'leri alan hastalara buspiron verilmesinin hipertansif krizlerle ilgili olduğu bildirilmiştir.**
- **Buspiron ve haloperidolün birlikte verilmesi, serum haloperidol konsantrasyonlarının artmasını meydana getirmiştir.**
- **Buspiron alkol ile etkileşmemektedir ve gerekirse BZD'lerle güvenli şekilde kombine edilebilir.**
- **Buspiron, CYP 3A4'ü inhibe eden ilaçlarla etkileşebilir. Örneğin eritromisin, itrakonazol, nefazodon ve greyfurt suyu gibi, potent CYP 3A4 inhibitörlerinin, buspiron plazma konsantrasyonlarını artırdığı gösterilmiştir.**

Doz ayarlaması

- **Buspiron piyasada 5mg'lık kapsüller halinde mevcuttur. Olağan başlangıç yetişkin dozu, günlük üç bölünmüş dozda 10-15 mg'dır. Uygun terapötik cevabı başarmak için, doz, 2-3 günlük aralıklarda günde 5 mg artırılabilir. Hastalar, günde iki defa 30-60 mg'lık dozlardan faydalanabilirler.**



BAŞKA PSİKOTROP İLAÇLAR

KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

- **Halen kullanımda olan üç kalsiyum kanal blokeri vardır; *diltiazem, nifedipen ve verapamil.***
- **Bunlardan verapamil (İsoptin) psikiyatride en yaygın kullanılanıdır. 80-320 mg/gün dozlarda çok sayıda akut manik hastada kullanılmıştır. Sadece akut mani tedavisinde değil bipolar bozukluğun idame tedavisinde de kullanılmaktadır.**
- **Az sayıdaki hasta üzerindeki deneme, bu ilaçların Tourette hastalığı, premenstrüel disfori ve migrende potansiyel faydalılığını göstermektedir.**
- **Nifedipen, MAOI'leri ile oluşan hipertansif krizlerde faydalı olabilmektedir. Yan etkileri nisbeten seyrek ve genellikle hafiftir. Hipotansiyon ve uyuşukluk seyrek görülür.**

KLONİDİN

- Beyinde özellikle lokus seruleusda presinaptik alfa-adrenerjik otoreseptörleri stimüle eden antihipertansif bir ilaçtır.
- Farmakolojik etkisi sempatik uyarılda azalma ve kan basıncında düşme şeklinde görülür.
- Bu ilaç eroin, metadon, narkotik analjezikler gibi maddelerin yoksunluk sendromlarını ve nikotin yoksunluğunu bastırmaktadır.
- Bazı hastalarda antimanik bir etki kadar antipsikotik bir etkiye da sahip olduğu gösterilmiştir.
- Bazen de nöroleptikle oluşmuş *akatizi* tedavisinde faydalı olabilmektedir. Yine önemli oranda hem antipanic hem de antianksiyete etkinliğe sahiptir.
- Psikoza kötüleştirdiği ve depresyon meydana getirdiği raporları yüzünden psikiyatrik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

PROPRANOLOL ve DİĞER BETA BLOKERLER

- **Beta-blokerler sempatik sinir sistemindeki beta adrenerjik reseptörleri bloke eden ilaçlardır.**
- **Bu ilaçların sıkıntı bozukluklarında bedensel bulguları maskeleyerek rahatlama sağladığı öne sürülmüştür.**
- **Propranolol, metoprolol ve atenolun, taşikardi ve diğer fizyolojik belirtiler üzerine yüksek oranda etkili olduğu gösterilmiştir.**
- **Bazen BZD gereksinimini kaldırabilirler.**
- **Propranololün diğer beta blokerlerden farklı olarak kan-beyin bariyerini aştığı gösterilmiştir.**
- **Bu ilaçlar arasında en yaygın *propranolol* (Dideral) kullanılmaktadır.**
- **Anksiyete tedavisinde propranololün etkin dozu günde 3-4 defa 10-20 mg gibi küçük dozlardır.**
- **Bu ilaç yüksek dozlarda depresyon ve konfüzyonel durumlar oluşturabilmektedir.**

PROPRANOLOL ve DİĞER BETA BLOKERLER (devam)

- Panik atakların **sıklık ve şiddetini azaltabilmekte ve topluluk içinde konuşma ve benzeri durumlardaki stresin oluşturduğu sıkıntıyı yatıştırabilmektedir.**
- Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda da denenmiştir. Bu amaçla kullanılan dozlar oldukça yüksektir ve yüksek dozlardaki propranololün orta derecede antipsikotik etki gösterdiği anlaşılmaktadır. Ancak birçok hastada bu amaç için faydalı olmamaktadır.
- Propranolol ve daha az olarak da diğer beta-blokerlerin, esansiyel tremorda ve lityum ve trisikliklere bağlı tremorda **etkili olduğu bilinmektedir.**
- Nöroleptiklerle oluşmuş akatiziyi kontrol etmede **oldukça etkilidirler.**
- İleri kalp yetmezliği, sinüs taşikardisi, kardiyojenik şok ve bronşial astım **gibi durumlarda kullanılmamalıdır.**

ANTİHİSTAMİNİKLER

- Sıkıntı ve bu nedenle oluşmuş cild belirtilerinde faydalı olabilen ilaçlardır.
- Sıkıntı giderici etkisi bazen BZD'lerden fazla olabilmesine rağmen bu etki her zaman ortaya çıkmamaktadır. Bazen de yaşlı kişilerde paradoks taşkınlıklara sebep olabilmektedir.
- Psikiyatride sık kullanılanları; sıkıntı bozukluklarında ve fiziksel hastalıklarda görülen sıkıntı ve gerilim tedavisinde kullanılabilen *hidroksizin (Atarax)*; anti-antiparkinson etki nedeniyle yaygın olarak kullanılan *difenhidramin (Benadryl)*; antiserotonin etkisi bulunan ve anoreksiya nervozada faydalı olabilen *siproheptadin (Sipraktin)*; uyku bozukluklarında kullanılan *doksilamin'i (Unisom)* kapsamaktadır.
- Bağımlılık yapmadıklarından bu riski taşıyan hastalarda öncelikle seçilen ilaçlardır. Epilepsi eşiğini düşürürler. Sersemlik, kan basıncında düşme, baş ağrısı, ağız kuruluğu, mide ağrısı, iştahsızlık, bronş salgısında koyulaşma yapabilirler.